

平成 21 年 6 月 10 日現在

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19591865
 研究課題名（和文） アンジオテンシン 2 による酸化ストレスが前立腺癌発生に及ぼす影響についての解析
 研究課題名（英文） Analysis of the effect by angiotensin II-induced oxidative stress in the development of prostate cancer
 研究代表者
 上村 博司（UEMURA HIROJI）
 横浜市立大学附属病院・結石破碎室・准教授
 研究者番号：50244439

研究成果の概要：前立腺癌を含め多くの癌の発生に炎症が関わっていることが提唱されている。炎症の分子メカニズムとして酸化ストレスがあり、前立腺癌の発生や進展に酸化ストレスが関与している可能性がある。この研究では、以前より解明してきたアンジオテンシン II（Ang-II）の前立腺癌に及ぼす機能のうち、Ang-II がもつ酸化ストレス作用に注目し、前立腺癌発生への関与の可能性について解析した。研究結果から、Ang-II が酸化ストレスを誘発して前立腺癌の発生に関与している可能性が示唆された。

交付額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	2,600,000	780,000	3,380,000
2008年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：泌尿器科学

科研費の分科・細目：外科系臨床医学・泌尿器科学

キーワード：前立腺癌、アンジオテンシン 2、酸化ストレス

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌の発生や進展に酸化ストレスが関与している可能性が推測されている。過剰な活性酸素は、細胞に DNA ダメージを及ぼし、それとは別の経路で癌遺伝子や転写因子を増加させる。これらの事象が前立腺内で常態化しているとすれば、酸化ストレスが前立腺癌発生の一因である可能性が高いと推測される。アンジオテンシン II（AngII）は NADPH オキシダーゼを活性化して酸化ストレス作用を持つ。精液中の AngII は血清濃度よりも 6 から 8 倍と高く分泌されており、このことは前立腺内で

AngII が産生されていることを裏づける。我々は、AngII が前立腺癌細胞や間質細胞を増殖させ、降圧剤である AngII 受容体ブロッカー（ARB）が癌細胞の増殖抑制および抗腫瘍効果を持つことを解明してきた。前立腺組織でレニン-アンジオテンシン系が存在しており、AngII が前立腺細胞を常時刺激して酸化ストレスをかけ、癌発生に関与していることが推測される。

2. 研究の目的

アンジオテンシン II（Ang-II）はサイトカインの一つであり、増殖因子としての生

理活性を有する。局所レニン-アンジオテンシン系が前立腺組織で存在し、その中心的存在である Ang-II は前立腺癌細胞に増殖作用を及ぼすことを、我々は報告してきた。この研究では、Ang-II が前立腺癌細胞に及ぼす酸化ストレスについて分子生物学的解析を行った。

3. 研究の方法

ヒト前立腺癌細胞株の LNCaP 細胞を用い、Ang-II 刺激による Akt のリン酸化をウェスタン法で調べた。さらに、酸化ストレス関連タンパク (p47phox, manganese superoxide dismutase 2: SOD2, glutathione peroxidase: GPx) の発現が、Ang-II および Ang-II レセプターブロッカー (ARB) のカンデサルタンにより、どのように変化するかウェスタン法で解析した。Ang-II による DNA ダメージを見るために、8-OHdG 発現を調べ、またウェスタン法でチェックポイントタンパクの p53, Chk2 と cdc2 の発現も調べた。免疫染色で iNOS およびスーパーオキシドの発現を、Ang-II およびカンデサルタン刺激した LNCaP 細胞で調べた。

4. 研究成果

Akt のリン酸化は、Ang-II 刺激により促進され、カンデサルタンで活性は抑制された。酸化ストレス関連タンパクは、Ang-II 刺激により発現が促進され、カンデサルタンによって発現は抑制された。LNCaP 細胞の培養液中 8-OHdG は、Ang-II 刺激によって増加し、カンデサルタンで抑制された。炎症で誘起される iNOS およびスーパーオキシドの発現は、Ang-II 刺激で誘導され、カンデサルタン添加で抑制された。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 16 件)

- (1) H Uemura, H Ishiguro, Y Ishiguro, K Hoshino and Y Kubota. Angiotensin II Plays a Potential Role in Prostatic Carcinogenesis by Inducing Oxidative Stress. *Mol Cancer Res.* 2008, 6:250-258
- (2) J Teranishi, H Ishiguro, K Hoshino, K Noguchi, Y Kubota, H Uemura. Evaluation of role of angiotensin III and

aminopeptidases in prostate cancer cells.

Prostate, 2008, 68:1666-1673

- (3) H Uemura, K Hoshino, T Sasaki, Y Miyoshi, H Ishiguro, Y Inayama, Y Kubota. Usefulness of the 2005 International Society of Urological Pathology Gleason Grading System in Prostate Biopsy and Radical Prostatectomy Specimens. *BJU Int*, in press.
- (4) T Ueki, H Uemura, Y Nagashima, S Ohta, H Ishiguro, Y Kubota. Antitumor Effect of Electrochemotherapy with Bleomycin on Human Prostate Cancer Xenograft. *BJU Int.* 2008, in press.
- (5) Y Yokomizo, Y Miyoshi, N Nakaigawa, K Makiyama, T Ogawa, M Yao, Y Kubota, H Uemura. Free PSA/ total PSA ratio increases the detection rate of prostate cancer in twelve-core biopsy. *Urol Int.* 2008, in press.
- (6) H Uemura, H Ishiguro and Y Kubota. Pharmacology and new perspectives of angiotensin II receptor blocker in prostate cancer treatment. *Int J Urol.* 2008, 15:19-26
- (7) H Uemura, H Ishiguro, Y Kubota. Progress in Cancer Drug Resistance Research. (Editors: Robert A. Parsons) Nova Science Publishers, New York, 2007, October
- (8) H Ishiguro, Y Ishiguro, Y Kubota, H Uemura. Regulation of prostate cancer cell growth and PSA expression by angiotensin II receptor blocker with peroxisome proliferator-activated receptor gamma ligand like action. *Prostate*, 2007, 67:924-32.
- (9) H Uemura, H Ishiguro, Y Kubota. Molecular targeting therapy with angiotensin II receptor blocker for prostate cancer. *Oncol Rev*, 2007, 1:3-13.
- (10) H Miyamoto, Z Yang, YT Chen, H Ishiguro,

H Uemura, Y Kubota, Y Nagashima, YJ Chang, YC Hu, MY Tsai, S Yeh, EM Messing, C Chang. Promotion of bladder cancer development and progression by androgen receptor signals. J Natl Cancer Inst. 2007, 99:558-68.

- (11) 上村博司、石黒斉、窪田吉信：前立腺癌の分子標的治療薬としてのARB、糖尿病・代謝・内分泌—Annual Review、2008、229-235
- (12) 上村博司、窪田吉信：前立腺癌に対するARBの抗腫瘍効果、Angiotensin Research、2008、5(1): 57-62
- (13) 上村博司、石黒斉、窪田吉信：前立腺癌におけるAR cofactorの意義、日本臨牀、2007、65：86-90
- (14) 石黒斉、上村博司、窪田吉信：アンジオテンシンIIレセプターブロッカー、日本臨牀、2007、65：142-147
- (15) 上村博司、窪田吉信：ホルモン抵抗性前立腺癌の発生機序、泌尿器疾患治療の新しいストラテジー、メジカルビュー社、2007、102-108
- (16) 上村博司、三好康秀、林成彦、佐野太、井口梢、伊藤悠亮、板澤朋子、荻野伊知郎、窪田吉信。前立腺癌に対する密封小線源治療と強度変調放射線外照射の治療後QOLの比較検討。臨床泌尿器科 2007、61：721-728

[学会発表] (計 17 件)

- (1) 上村博司、酸化ストレスによる前立腺の癌化とARBの抑制効果、第24回前立腺シンポジウム、2008年12月10日、東京
- (2) 上村博司、前立腺癌、シンポジウム「PPARの臨牀」、第9回関東ホルモンと癌研究会、2009年1月24日、東京
- (3) 上村博司、前立腺癌骨転移研究について—症例中間解析—、横浜骨転移研究会、

2009年3月27日

- (4) Hiroji Uemura, Contrast-enhanced ultrasonography of the prostate with Sonazoid, Symposium, 10th International symposium on ultrasound contrast imaging, 2008年12月13日東京
- (5) 上村博司、前立腺癌に対するアンジオテンシンII受容体拮抗薬の臨床応用、前立腺癌 基礎から臨床へ 新たな治療法の探索 シンポジウム、第67回日本癌学会学術総会、2008年10月28日、名古屋
- (6) Hiroji Uemura, Antitumor potency of angiotensin II receptor blocker for prostate cancer, 2nd World Conference on Magic Bullets (Ehrlich II), Nurnberg, 2008年10月4日
- (7) 上村博司、早期前立腺癌に対する密封小線源の再発症例についての検討、第73回日本泌尿器科学会東部総会、2008年9月19日、東京
- (8) Hiroji Uemura, CHEMOPREVENTIVE ACTIVITY WITH ANGIOTENSIN II RECEPTOR BLOCKER FOR PROSTATE CANCER, UICC 08, world congress, Geneva, 2008年8月29日
- (9) 上村博司 前立腺癌におけるアンジオテンシンIIIとAminopeptidaseの機能解析、第27回分子病理研究会、2008年8月2日、葉山
- (10) 上村博司 アンジオテンシンIIレセプターブロッカーによる前立腺全摘後PSA再発の延長効果、2008年4月25日、第96回日本泌尿器科学会総会、横浜
- (11) 上村博司。小線源治療。第6回横浜泌尿器科カンファレンス、シンポジウム 2008年2月21日、横浜

- (12) 上村博司. 再燃前立腺癌に対する ARB の作用機序と効果. 第 95 回日本泌尿器科学会総会シンポジウム、2007 年 4 月 17 日、神戸
- (13) 上村博司、再燃前立腺癌に関わるアンドロゲン受容体とその他の因子について、第 7 回関東ホルモンと癌研究会、シンポジウム、2007 年 5 月 26 日、東京
- (14) 上村博司、前立腺癌に対するホルモン耐性の分子生物学的機序とそれに基づいた治療、第 1 回 Organon Framingham Forum、2007 年 6 月 9 日、東京
- (15) 上村博司、前立腺癌におけるアンジオテンシン II レセプターブロッカーの可能性、第 26 回日本アンドロロジー学会、イブニングセミナー、2007 年 7 月 5 日、千葉
- (16) 上村博司、前立腺生検と前立腺全摘標本における ISUP consensus の Gleason score と classical Gleason score との比較、第 72 回日本泌尿器科学会東部総会、2007 年 8 月 30 日、札幌
- (17) Uemura H. Oxidative stress in prostate epithelial cells by prostate specific antigen (PSA), 第 66 回日本癌学会総会、2007 年 10 月 3 日、横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

上村 博司 (UEMURA HIROJI)

横浜市立大学附属病院・結石破碎室・准教授
研究者番号：50244439

(2) 研究分担者

窪田 吉信 (KUBOTA YOSHINOBU)

横浜市立大学大学院医学研究科・泌尿器病態学・教授

研究者番号：10106312

(3) 連携研究者

なし